

# Le variabili predittive dell'esito nelle psicosi

## *Factors leading to bad social outcome in subjects with psychosis*

VITTORIO DI MICHELE, FRANCESCA BOLINO

*Mental Health Trust, Pescara, Italy*

### **INTRODUZIONE E DEFINIZIONE DI OUTCOME SOCIALE**

Il funzionamento sociale è inteso come l'abilità degli individui di ottemperare alle necessità e alle richieste della società. Tale contesto incorpora le attività di base del vivere quotidiano e i numerosi comportamenti sociali più complessi come il lavoro, i comportamenti affiliativi familiari e sociali (Scott & Lehman, 1998). La menomazione o la perdita della capacità di funzionamento dell'individuo è l'elemento di maggior salienza che contraddistingue le persone affette da schizofrenia dagli altri pazienti psichiatrici e rappresenta un ulteriore "costo" intangibile che tali individui pagano.

Tale disabilità è così determinante ai fini clinico-terapeutici che l'identificazione di predittori di esito continua ad essere attivamente investigata. Inoltre, la valutazione dell'esito (o outcome) sociale è importante nella pratica territoriale dei servizi psichiatrici, sia perché concorre alla formulazione diagnostica di schizofrenia (American Psychiatric Association, 1994; 2000), ma anche, e soprattutto, per la sua pragmatica importanza nella implementazione di programmi terapeutici integrati a lungo termine, consentendo una più equa e corretta distribuzione di cospicue risorse (American Psychiatric Association, 1997).

Il funzionamento sociale non è un concetto unitario e quindi, corrispondentemente, la definizione di esito risente di questa complessità concettuale. Numerosi studi documentano che, in realtà, anche pazienti affetti da psicosi non schizofreniche sono talmente menomati sul piano del funzionamento da avere un esito sociale invalidante.

Nel presente editoriale cercheremo di riassumere una serie di evidenze scientifiche solide e sufficientemente convergenti sui fattori predittivi dell'esito, portando evidenze a sostegno della ipotesi che il deficit del comportamento sociale possa essere visto come fattore di importanza centrale delle psicosi e di quelle affettive in particolare.

### **L'OUTCOME E I SUOI PREDITTORI SCHIZOFRENIA**

Quali sono quindi i fattori in grado di predire l'esito (funzionale) sociale e quindi quella disabilità che caratterizza la schizofrenia e gli altri disturbi psicotici? La letteratura più recente sembra indicare in tal senso i fattori neurocognitivi, i fattori psicopatologici e i fattori clinici e psicosociali.

### **Fattori neurocognitivi**

La neurocognizione include numerose abilità che vanno dalla memoria, alla vigilanza, alla capacità di programmazione, all'abilità linguistica, intesa come abilità nel ricercare le parole con fluidità dell'eloquio fino all'elaborazione delle informazioni. Questi domini classici della neurocognizione sono stati valutati in studi longitudinali atti a verificare la capacità predittiva sull'esito fun-

---

Address for correspondence: Dr. V. Di Michele, via Berardinucci 95, 65123 Pescara (Italy).

E-mail vdimich@tin.it

**Declaration of Interest:** gli autori dichiarano di non aver ricevuto grant, sovvenzioni e alcun supporto economico per il presente lavoro. Dichiarano inoltre di non avere conflitti di interesse per la pubblicazione dell'editoriale.

zionale nelle psicosi. Le misure neurocognitive più predittive dell'esito sociale per le attività della vita quotidiana sono la memoria verbale secondaria, la fluidità di linguaggio e la flessibilità cognitiva (Green *et al.*, 2000). È interessante considerare che la capacità predittiva della neurocognizione si estende anche agli altri domini sociali come il *problem solving*, la capacità di acquisizione di abilità psicosociali e la risposta ai trattamenti psicosociali e, comunque, non tutte le alterazioni del funzionamento sociale possano essere ascritte a deficit cognitivi (Mueser, 2002). Ne deriva che non sempre un miglioramento nella cognizione implica un miglioramento del funzionamento sociale.

Più recentemente un ulteriore contributo conoscitivo è derivato da studi nei quali sono state riconosciute le capacità predittive della cognizione sociale sul funzionamento. Quest'ultima abilità si riferisce alla capacità tipicamente umana con cui gli individui attribuiscono un senso alla loro esistenza e interpretano il comportamento proprio e degli altri (Arcuri & Castelli, 2000). Diversi modelli di analisi della cognizione sociale, applicati a pazienti con disturbi mentali, hanno descritto i meccanismi di apprendimento, di pensiero e di memoria connessi con tale dominio con risultati stimolanti e suggestivi (Roncone *et al.*, 2002; Pinkham *et al.*, 2003). Vedi tabella I per una definizione evolutiva.

Tabella I. - Definizioni ed evoluzione del concetto di cognizione sociale.

- La cognizione sociale è l'elaborazione di qualsiasi informazione che culmina nella accurata percezione delle disposizioni e delle intenzioni degli altri. (Brothers, 1990).
- La capacità di interpretare il comportamento altrui in termini di stati mentali (pensieri, intenzioni, desideri e credenze), per interagire sia in gruppi sociali complessi che nelle relazioni intime, per mettere in evidenza gli stati mentali e formulare predizioni su cosa provano, cosa pensano e come agiscono gli altri (Baron-Cohen *et al.*, 2000).
- Le operazioni mentali che sottendono le interazioni sociali e che includono la abilità umana di percepire le disposizioni e le intenzioni altrui. (Pinkham, 2003).

Studi longitudinali metodologicamente ben condotti e con indicatori di esito sociale standardizzati hanno suggerito un ruolo fondamentale della cognizione sociale sull'esito funzionale in pazienti affetti da schizofrenia (Mazza *et al.*, 2001; 2003). Particolarmente rilevante è, inoltre, lo studio prospettico di Kee *et al.* (2003), nel quale

gli autori hanno correlato le prestazioni cognitive con specifici aspetti del funzionamento psicosociale e familiare nel lungo termine. I migliori risultati ed i maggiori progressi in pazienti sottoposti ad un anno di un programma di riabilitazione psicosociale erano correlati con la *performance* (effettuata al *baseline*) in compiti di percezione emotiva. Questa associazione longitudinale evidenziata dallo studio dischiude uno stimolante scenario conoscitivo, nel quale differenti aspetti della cognizione sociale appaiono più intrinsecamente legati alle dimensioni del vivere sociale. Questo ha ovviamente importanti implicazioni per quanto attiene l'implementazione di programmi riabilitativi con immediate ripercussioni sul vivere quotidiano. L'incorporazione di tali evidenze in modelli neurocognitivi di predizione dell'esito funzionale attesta il significato euristico di tali avanzamenti (Green & Nuechterlein, 1999).

### Fattori psicopatologici

I domini del funzionamento sociale sono ampiamente intercorrelati con la sintomatologia schizofrenica sia in valutazioni trasversali che longitudinali (Mason *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1998; Di Michele *et al.*, 2001). Tale associazione appare legata al modello psicopatologico di riferimento delle due sindromi della schizofrenia (Crow, 1985). A dispetto di alcuni studi negativi sulla capacità predittiva delle anzidette dimensioni psicopatologiche sull'esito funzionale, le evidenze di alcune revisioni di letteratura suffragano l'esistenza di una modesta relazione fra sintomi negativi e funzionamento sociale e di una più debole, ma significativa, relazione fra sintomi positivi/sindrome da disorganizzazione da una parte ed esito funzionale dall'altra (Glynn, 1998).

La persistenza di una marcata sintomatologia negativa si associa, dunque, ad un *outcome* sociale scadente, anche se l'ampia intercorrelazione fra sintomi negativi e misure articolate del funzionamento sociale suggerisce che forse ci si trovi di fronte a due aspetti della stessa condizione. Di diversa natura è, invece, l'associazione fra sintomi positivi e disfunzione sociale. Tale associazione non può essere semplicisticamente ascrivibile al fatto che il paziente è gravemente disturbato sul piano sintomatico tanto da non riuscire a riappropriarsi della sua esistenza per condurla adeguatamente. Infatti, molti pazienti "funzionano bene", a dispetto di una ricca sintomatologia produttiva.

Oltre ai sintomi positivi e negativi, anche la terza dimensione sintomatologica, "da disorganizzazione" (Liddle, 1987), appare essere correlata con l'*outcome* sociale. Tale correlazione si configura non solo come un

semplificistico nesso legato alla intensità dei sintomi, ma include delle variabili in grado di mediare il risultato finale. La risposta al trattamento farmacologico è una di queste (Breier *et al.*, 1991). Una adeguata risposta è un predittore forte anche in pazienti cronici non istituzionalizzati, laddove la valutazione sia quanto più possibile multidimensionale (Di Michele *et al.*, 2001; Di Michele & Bolino, 2004). L'incorporazione di misuratori multipli clinici e psicosociali di tipo categoriale riduce le differenze fra soggetti, in quanto l'esito appare comunque uniformemente scadente. In altre parole, gli studi clinici di esito che utilizzano esclusivamente variabili di esito quantitative (e quindi dimensionali) rischiano di evidenziare differenze statisticamente significative, ma clinicamente insignificanti, se prive di misure categoriali (*cut-off* dimensionali).

Anche la co-occorrenza di sintomi "emotivi affettivi" è stata valutata ai fini della ricerca di possibili predittori di esito e, a tal proposito, si segnala il valore predittivo sulla qualità della vita della comorbidità con l'ansia sociale (Pallanti *et al.*, 2004). È stato riportato come pazienti che esibiscono tale comorbidità presentino un maggior numero di tentati suicidi, una maggiore letalità di questi, un maggiore abuso di sostanze e, soprattutto, una peggiore qualità di vita.

Si sottolinea come i *cluster* sindromici della sintomatologia negativa e positiva spieghino una percentuale davvero modesta del funzionamento sociale (dal 10% al 20%) (Glynn, 1998), rendendo insoddisfacente un modello lineare che riconcili le caratteristiche intrinsecamente dimensionali dei sintomi psicotici con gli indicatori di *outcome* sociale all'interno di una forzatura categoriale delle psicosi.

In tale stallo l'approccio fenomenologico può servire come "filo di Arianna" della lettura di quei casi, in verità abbastanza numerosi, in cui una marcata disfunzione sociale si associa ad un quadro paucisintomatico e comunque di modesta severità clinica. Riteniamo che la proposizione del concetto di "dis-socialità" (Stanghellini & Ballerini, 2002) sia un valido punto di partenza, in quanto "disturbo primordiale della concettualizzazione del mondo e delle sue relazioni caratterizzato da un modo idiosincratico di stare e rapportarsi con gli altri", fungendo da guida empirica per lo sviluppo di approcci terapeutici di tipo psicosociale e psicoterapeutico.

### Fattori clinici e psicosociali

I fattori psicosociali in grado di predire l'*outcome* sociale sono stati intensamente e continuamente studiati negli ultimi 30 anni in numerose e autorevoli *review* pub-

blicate sull'argomento, riportando conclusioni sostanzialmente univoche e convergenti (Jablensky, 2000; Carpiello & Carta, 2002). I più potenti predittori nel medio-lungo termine riguardano il maladattamento sociale premorboso, l'esordio insidioso, l'età all'esordio; mentre più controverso appare il ruolo dello stato civile, del genere e delle caratteristiche cliniche.

Un recente studio finlandese (Lauronen *et al.*, 2002), condotto su una coorte di 91 pazienti affetti da schizofrenia, ha suggerito che, oltre ad una più precoce età d'esordio, anche il rischio genetico (definito come avere un familiare di primo grado affetto da schizofrenia) e il tempo trascorso in ospedale psichiatrico siano importanti predittori dell'esito.

Non vanno omessi altri importanti fattori più squisitamente estrinseci come, ad esempio, la presenza di un "mercato" del lavoro particolarmente competitivo, lo stigma della malattia mentale che è in grado di influire in maniera decisiva sulla dimensione lavorativa e dell'integrazione, la struttura sociale con i relativi supporti, le politiche sulla salute mentale e sull'orientamento dei servizi (Ruggeri *et al.*, 2003) e, infine, la cultura di origine, specialmente nelle aree ad elevata immigrazione (Birchwood, 1992).

### LE BASI NEURALI DEL COMPORTAMENTO SOCIALE

Un importante quesito sul significato del deficit socio-funzionale riguarda la sua genesi. In altre parole, è presente nei pazienti prima dell'insorgenza del quadro psicotico conclamato o ne rappresenta una conseguenza precoce? Le evidenze della letteratura suggeriscono che, in realtà, il deficit del comportamento sociale precede l'insorgenza del quadro psicotico conclamato, al punto da far ipotizzare che forse ci si trovi di fronte ad un dominio comportamentale relativamente indipendente. La cognizione sociale (inclusa la Teoria della Mente) rappresenta la base neurobiologica fondante tale importante dominio (Pinkham *et al.*, 2003) ed è uno stimolante modello di studio per le analogie osservate in altre patologie con grave deficit del comportamento sociale, come, ad esempio, l'autismo. Le basi neurali della cognizione (intelligenza) sociale sono oggetto di studio da molti anni (Adolphs, 2001, per una *review*; Pinkham *et al.*, 2003) e ci sono evidenze che suggeriscono un ruolo centrale della corteccia prefrontale, dell'amigdala, del giro del Cingolo e del giro temporale superiore (Fletcher *et al.*, 1995). In linea con questo processo logico, del tutto recentemente dati di *Brain Imaging* funzionale hanno precisato i confini neu-

roanatomici di interesse, identificando alterazioni specifiche in soggetti con scadente esito sociale. Buchsbaum *et al.* (2002), in uno studio di Brain Imaging funzionale (PET e fMRI), hanno confrontato un gruppo di pazienti caratterizzati da marcata disabilità sociale (tale da non renderli autonomi), definiti "Kraepeliniani", con pazienti a miglior funzionamento sociale. Ebbene, tali soggetti presentavano un ridotto consumo metabolico a carico del lobo temporale e del giro del Cingolo. Veniva evidenziato, inoltre, un rapporto del consumo metabolico frontale/occipitale significativamente minore. Un successivo studio del medesimo gruppo di ricerca (Mitelman *et al.*, 2003) precisava ulteriormente i confini neuroanatomici riportando una più grave disfunzione del giro temporale superiore e dei lobi occipitali nei pazienti caratterizzati da più prominenti sintomi negativi e maggiore disabilità sociale. Questi studi ipotizzano, quindi, che, nell'ambito della schizofrenia, esistano dei correlati neurali candidati in pazienti caratterizzati da funzionamento sociale particolarmente compromesso. Il potere predittivo di tali variabili neurali resta, tuttavia, da valutare in modelli multivariati che includano variabili cliniche, psicopatologiche e psicosociali.

## MODELLI PREDITTIVI DELL'ESITO

Nonostante le evidenze sin qui riassunte, siamo ancora distanti dall'aver soddisfacenti modelli predittivi dell'esito. Häfner *et al.* (2003) hanno proposto un modello relativo alla predizione dell'esito nelle fasi precoci di malattia. Secondo questo modello i principali fattori predittivi sono: a) lo sviluppo sociale dell'individuo e b) il livello di funzionamento al momento dell'esordio della psicosi, i quali sarebbero i mediatori unici degli effetti delle variabili cliniche come: caratteristiche di esordio e di decorso, sintomatologia, sesso ed età. Questo modello ha il pregio di incorporare misure multiple del funzionamento e di analizzarle in un modello causale dotato di ragionevole corrispondenza statistica con i dati.

Non sono ancora chiaramente identificati modelli strutturali che incorporino simultaneamente misure neurobiologiche e psicopatologiche in senso esteso e, pertanto, non è ancora noto se i fattori predittivi dell'esito siano o meno facce diverse di una stessa medaglia o fattori relativamente indipendenti che operano all'interno di un modello a soglia (Zubin & Spring, 1978). Alla luce dei dati su esposti, i modelli predittivi strettamente neurocognitivi appaiono chiaramente insufficienti (Green & Nuechterlein, 1999; Green *et al.*, 2000).

## PSICOSI AFFETTIVE

Il destino ed il ruolo dell'esito sociale nelle psicosi affettive è ancora più singolare. Il funzionamento sociale contribuisce alla formulazione di tale diagnosi nel DSM-IV, specialmente nell'area "lavoro" e "relazioni sociali", sia sull'asse IV che sull'asse V. Tali necessità sono sostenute da numerosi studi naturalistici a lungo termine condotti negli ultimi 50 anni (Lundquist, 1945; Goodwin & Jamison, 1990; Angst & Sellaro 2000), che hanno sottolineato quanto l'esito sociale sia rilevante nei disturbi affettivi. I dati della letteratura sono sostanzialmente concordanti sul fatto che l'*outcome* sociale sia generalmente scadente, a dispetto dei rimarchevoli progressi compiuti nel campo psicofarmacologico. Gli studi che hanno analizzato coorti di pazienti arruolate in occasione del loro ricovero in ospedale o a seguito di contatti con strutture psichiatriche ambulatoriali hanno documentato tassi di grave disabilità funzionale, prevalentemente nelle aree del lavoro e delle relazioni sociali, oscillanti fra il 60% e l'80% in pazienti arruolati in era prefarmacologica e percentuali solo lievemente inferiori (45-60%) successivamente (Goldberg *et al.*, 1995). L'esito appare peggiore in pazienti anziani (Angst & Sellaro, 2000). Scarsi e metodologicamente più deboli, ma non per questo meno interessanti, sembrano essere gli studi condotti su pazienti affetti da Depressione unipolare che accedono a servizi psichiatrici di comunità (van Weel-Baumgartner *et al.*, 2000, per una revisione sistematica), i quali forniscono percentuali di ricadute attorno al 30-40%. Tali studi si limitano a considerare come indicatori dell'esito alcuni indici di malattia, cioè le ricadute o le riacutizzazioni, senza incorporare misure di esito sociale e di qualità della vita. I principali predittori di esito sociale identificati sono il numero di episodi depressivi o maniacali (Gitlin *et al.*, 1995), l'incompleta guarigione fra episodi, la scarsa aderenza alla terapia ed una inadeguata risposta a fronte di trattamenti adeguati, una età più precoce all'esordio della malattia e la presenza di sintomi psicotici e di comorbidità con alcolismo (Stephens & McHugh, 1991). La ricerca di ulteriori predittori è prioritaria, perché siamo carenti di sufficienti spiegazioni del perché, ad esempio, a fronte di un adeguato recupero sintomatologico e sindromico, permanga un deficit funzionale in percentuali straordinariamente rilevanti di pazienti affettivi bipolari e unipolari e ciò anche in assenza di sintomi psicotici (Goldberg *et al.*, 1995, Tohen *et al.*, 2000). Studi longitudinali più recenti (Tohen *et al.*, 2003) hanno quantificato la persistenza di un esito funzionale sconcertante in circa il 60% dei pazienti. Tali dati chiaramente suggeriscono una riconcettualizzazione profonda del concetto di molte altre psicosi

funzionali, cui dovrà conseguire un rimodellamento della tipologia dell'assistenza psichiatrica di comunità.

Dai dati esposti in precedenza e da recenti linee di ricerca clinica e psicosociale emergono delle stridenti criticità. A fronte di evidenze abbastanza solide e convergenti, che evidenziano come la presenza di sintomi psicotici nei disturbi affettivi, nel disturbo bipolare o anche in forme tardive di schizofrenia e quindi in patologie psicotiche non tipicamente schizofreniche, conduca ad uno sfavorevole esito, ben pochi sforzi sono stati fatti per incorporare tale concettualizzazione nei sistemi diagnostici. I principali sistemi diagnostici dei prossimi anni dovranno necessariamente colmare questa lacuna o, più pragmaticamente, è auspicabile che lo psichiatra ne tenga conto, ai fini della identificazione e del potenziamento di trattamenti integrati di tipo psicosociale e riabilitativi sul paziente, per implementare razionali interventi sui *care giver*. In questo contesto in evoluzione un rimodellamento dei servizi di salute mentale con un più esplicito orientamento alla qualità dovrà essere un obiettivo prioritario (Ruggeri *et al.*, 1998)

E' auspicabile, pertanto, che la cultura dell'orientamento terapeutico integrato, ormai ben consolidato nelle linee guida di trattamento (American Psychiatric Association, 1997; 2004), sia estesa alle altre categorie nosografiche in cui l'esito sociale e funzionale risulti particolarmente sfavorevole.

## BIBLIOGRAFIA

- Adolphs R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology* 11, 231-239.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). American Psychiatric Press: Washington DC.
- American Psychiatric Association (1997). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, Suppl., 154 (4), 1-63.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text Revision (DSM-IV TR). American Psychiatric Press, Inc. Washington DC.
- American Psychiatric Association (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry*, Suppl., 161 (2), 1-56.
- Angst J. & Sellaro R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 48, 445-457.
- Arcuri L. & Castelli L. (2000). *La Cognizione Sociale*. Laterza: Roma-Bari.
- Baron-Cohen S., Ring H.A., Bullmore E.T., Wheelwright S. & Ashwin C. (2000). The amygdala theory of autism. *Neuroscience Biobehavioral Review* 24, 355-364.
- Birchwood M., Cochrane R., Macmillan J.F. & Copestake S. (1992). The influence of ethnicity and family structure on relapse in first episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 161, 783-789.
- Breier A., Schreiber J.L., Dyer J. & Pickar D. (1991). National Institute of Mental health longitudinal study of chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 48, 239-246.
- Brothers L. (1990). The social brain. A project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1, 27-51.
- Buchsbaum M., Shihabuddin L., Hazlett E.A., Schroder J., Haznedar M.M., Powchik P., Spiegel-Cohen J., Wei T., Singer M. & Davis K. (2002). Kraepelinian and non Kraepelinian schizophrenia subgroup differences in cerebral metabolic rate. *Schizophrenia Research* 55, 25-40.
- Carpiniello B. & Carta M.C. (2002). La disabilità nella schizofrenia. Fattori intrinseci e predizione dell'esito psicosociale. Un'analisi della letteratura. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 11, 45-58.
- Crow T. (1985). The two syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin* 11, 471-485.
- Di Michele V. & Bolino F. (2004). The natural course of schizophrenia and psychopathological predictors of outcome. A community based cohort study. *Psychopathology* 37, 98-104.
- Di Michele V., Bolino F., Di Zio G. & Pincini P. (2001). Le caratteristiche sintomatologiche della schizofrenia si aggregano in una struttura tripartita. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 10, 186-193.
- Fletcher P.C., Happe F., Frith U., Baker S.C., Dolan R.J., Frackowiak R.S.J. & Frith C.D. (1995). Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 57, 109-128.
- Gitlin M.J., Swendsen J., Heller T.L. & Hammen C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 152, 1635-1640.
- Glynn S.M. (1998). Psychopathology and social functioning in schizophrenia. In *Handbook of Social Functioning in Schizophrenia* (ed. T. Mueser and N. Tarrier). Allyn & Bacon: Needham Heights, MA.
- Goldberg J.F., Harrow M. & Grossman L.S. (1995). Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow up study. *American Journal of Psychiatry* 152, 379-384.
- Goodwin F.K. & Jamison K.R. (1990). *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press: New York.
- Green MF & Nuechterlein (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin* 25, 309-318.
- Green M.F., Kern R.S., Braff D.L. & Mintz J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? *Schizophrenia Bulletin* 26 (1), 119-136.
- Häfner H., Maurer K., Löffler W., van der Heiden W., Hambrecht M. & Schultze-Lutter F. (2003). Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 29, 325-340.
- Harvey P.D., Howanitz E., Parrella M., White L., Davidson M., Mohs R.C., Hoblyn J. & Davis K.L. (1998). Symptoms, cognitive functioning and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *American Journal of Psychiatry* 155, 1080-1086.
- Howanitz E., Parrella M., White L., Davidson M., Mohs R.C., Hoblyn J. & Davis K.L. (1998). Symptoms, cognitive functioning and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *American Journal of Psychiatry* 155, 1080-1086.
- Jablensky A. (2000). Course and outcome of schizophrenia and their prediction. In *New Oxford Textbook of Psychiatry* (ed. M.G. Gelder, J.R. Lopez-Ibor and N.C. Andreasen). Oxford University Press: New York.
- Kee K.S., Green M.F., Mintz J. & Brekke J.S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 29, 487-497.
- Lauronen E., Veijola J., Miettunen J. *et al.* (2002). Few recover fully from DSM-III-R schizophrenia with onset before age 31 years. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Supplementum N. 413, 64.

- Liddle P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry* 151, 145-151.
- Lundquist G. (1945). Prognosis and course in manic-depressive psychoses: a follow up study of 319 first admission. *Acta Psychiatrica Neurologica*, Suppl. 35, 1-96.
- Mason P., Harrison G., Glazebrook C., Medley I., Dalkin T. & Croudace T. (1995). Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years. *British Journal of Psychiatry* 167, 596-603.
- Mazza M., De Risio A., Surian L., Roncone R. & Casacchia M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 47(9), 299-308.
- Mazza M., De Risio A., Tozzini C., Roncone R. & Casacchia M. (2003). Machiavellianism and theory of mind in people affected by schizophrenia. *Brain Cognition* 51(3), 262-269.
- Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M., Hazlett E.A. & Buchsbaum M. (2003). MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcome. *American Journal of Psychiatry* 160, 2154-2168.
- Mueser T.K. (2002). Funzionamento cognitivo, adattamento sociale ed outcome a lungo termine nella schizofrenia. In *Cognizione nella Schizofrenia* (a cura di T. Sharma e P. Harvey). Oxford University: Oxford.
- Pallanti S., Quercioli L. & Hollander E. (2004). Social anxiety in outpatients with schizophrenia: a relevant cause of disability. *American Journal of Psychiatry* 161, 53-58.
- Pinkham A.E., Penn D.L., Perkins D.O. & Lieberman J. (2003). Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 815-824.
- Roncone R., Falloon I.R., Mazza M., De Risio A., Pollice R., Necozone S., Morosini P. & Casacchia M. (2002). Is theory of mind in schizophrenia more strongly associated with clinical and social functioning than with neurocognitive deficits? *Psychopathology* 5 (5), 280-288. Erratum in: *Psychopathology* 35 (6), 368.
- Ruggeri M., Biggeri A., Rucci P. & Tansella M. (1998). Multivariate analysis of outcome of mental health care using graphical chain models. The South Verona outcome project 1. *Psychological Medicine* 28, 1421-1431.
- Ruggeri M., Lasalvia A., Bisoffi G., Thornicroft G., Vazquez-Barquero J.L., Becker T., Knapp M., Knudsen H.C., Schene A., Tansella M. & the Epsilon study group (2003). Satisfaction with mental health services among people with schizophrenia in five European sites: results from EPSILON study. *Schizophrenia Bulletin* 29,229-245.
- Scott J.E. & Lehman A.F. (1998). Social functioning in the community. In *Handbook of Social Functioning in Schizophrenia* (ed. K. Mueser and N. Tarrier). Allyn and Bacon: Needham Heights MA.
- Stanghellini G. & Ballerini M. (2002). Dissociality the phenomenological approach to social dysfunction. *World Psychiatry* 1, 102-106.
- Stephens J.H. & McHugh P.R. (1991). Characteristics and long term follow up of patients hospitalised for mood disorders in the Phipps clinic, 1913-1940. *Journal of Nervous and Mental Disease* 179, 64-73.
- Tohen M., Hennen J., Zarate C. Jr, Baldessarini R.J., Strakowsky S., Stoll A.L., Faedda G.L., Suppes T., Gebre-Medhin P. & Cohen B. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry* 157, 220-228.
- Tohen M., Zarate C.A., Hennen J., Khaur Khalsa H.M., Strakowski S.M., Gebre-Medhin P., Salvatore P. & Baldessarini R. (2003). The McLean-Harvard first episode mania study. Prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry* 160, 2099-2107.
- Van Weel-Baumgarten E.M., Schers H.J., van Den Bosch W.J., van den Hogen H.J. & Zitman F.G. (2000). Long term follow up of depression among patients in the community and in the family practice settings. A systematic review. *Journal of Family Practice* 49, 1113-1120.
- Zubin J. & Spring B.J. (1978). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86, 103-126.